

【考察】

解析結果のグラフより、頸部を中心に回転刺激を加えることで、回転刺激による頭部の偏倚を立ち直らせるように首を振ること、つまり、前庭頸反射が引き起こされることが確認された。また前庭頸反射によって生じる頭部偏倚角度の振幅は、最大角速度 90° /秒、周期 4.5 秒のときの方が最大角速度 60° /秒、周期 3 秒のときより大きく、これは急激な回転刺激を加えた方がその回転刺激に合わせて、より強い反射を起こし頭部の偏倚を補正しようとしていると考えられた。今回は未だ予備実験の段階ではあるが、回転装置の回転角度と頭部偏倚角度は、ほぼ逆相関し正弦波状となった。グラフ上の凹凸は、モルモットの体動や解析上の誤差を含んでいると考えられるが僅少であり、前庭頸反射の動物実験モデルとしての可能性は充分にあると考えられた。

今後の課題としては、以下の点が考えられる。まず実験装置についてであるが、実験中、ビデオ画像がわずかに揺れてしまうことが分かった。ビデオカメラの取り付け方法を改善することで回転刺激に伴うビデオカメラの揺れを修正し、前庭頸反射の動きを正確に撮影することが必要と考えた。またモルモットの前後方向への不必要な動きなど、体動が大きくなれば、実験結果への影響を無視することができなくなるため、頸部の固定方法を改善する必要があると考えられた。次に解析方法について検討した。ビデオ画像をパソコンに取り込むという手法を用いる以上、ライトや撮影角度を調整することにより陰影を除去し、より鮮明な画像を得ることが必要と考えられた。また暗所あるいは遮眼での検討も必要と思われた。それに加え、最大角速度と周期などの至適な刺激条件についても、例数を増やし検討する必要がある。過去の報告では、モルモットの眼球運動の解析では最適の刺激条件は 60° /秒、0.1Hz であるとされている⁴⁾。今回の実験においても、最大角速度 60° /秒、周期 3 秒の回転刺激の時より最大角速度 90° /秒、周期 4.5 秒の回転刺激時の方がより大きな頭部偏倚角度を示し、刺激強度の増加とともに前庭頸反射も増大することが確認されている。しかし、この点においても、最大角速度 60° /秒、周期 3 秒の回転刺激の時より最大角速度 90° /秒、周期 4.5 秒の回転刺激時の方が平均値、つまり振幅の中心が正面からずれている。むやみに急激な回転刺激を加えても、体動が大きくなる可能性があり、体動を考慮した上での前庭頸反射の指標となる最適な刺激条件を検討する必要がある。今後、これらの点を改善することで、モルモットの前庭頸反射をより正確に解析することができ、将来的には空間識を含めて検討することが可能になると考えられる。

【結論】

1. 実験動物の前庭頸反射の解析を試みるため、モルモットを用いて実験を行った。
2. 回転装置の回転角度と頭部偏倚角度は、ほぼ逆相関し正弦波状となった。
3. 最大角速度 60° /秒、周期 3 秒より最大角速度 90° /秒、周期 4.5 秒の回転刺激時の方がより大きな頭部偏倚角度を示した。
4. NIH Image を用いた画像解析方法は、前庭頸反射の動物実験モデルとしての可能性があると考えられた。

【参考文献】

- 1) 池田卓生, 他. 赤外線 CCD カメラとパソコンを用いた簡易的眼球運動画像解析法. *Equilibrium Res* 2000;59: 298-305.
- 2) 池田卓生, 他. NIH Image を用いた簡易眼球運動画像解析法—三次元解析と回転軸解析について—. *Equilibrium Res* 2002;61: 90-96.
- 3) 下郡博明, 他. 部分的末梢前庭障害モデルの前庭機能評価法. *Equilibrium Res* 2001;60: 177-180.
- 4) 堀池 修, 他. モルモット眼球運動画像解析法の開発. *Equilibrium Res* 2002;61: 28-33.
- 5) 綿貫浩一, 他. コリオリ刺激が起立に及ぼす影響. *Equilibrium Res* 1998;57: 382-388.
- 6) Watanuki K, et al. Perception of surrounding space controls posture, gaze, and sensation during coriolis stimulation. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71: 381-387.

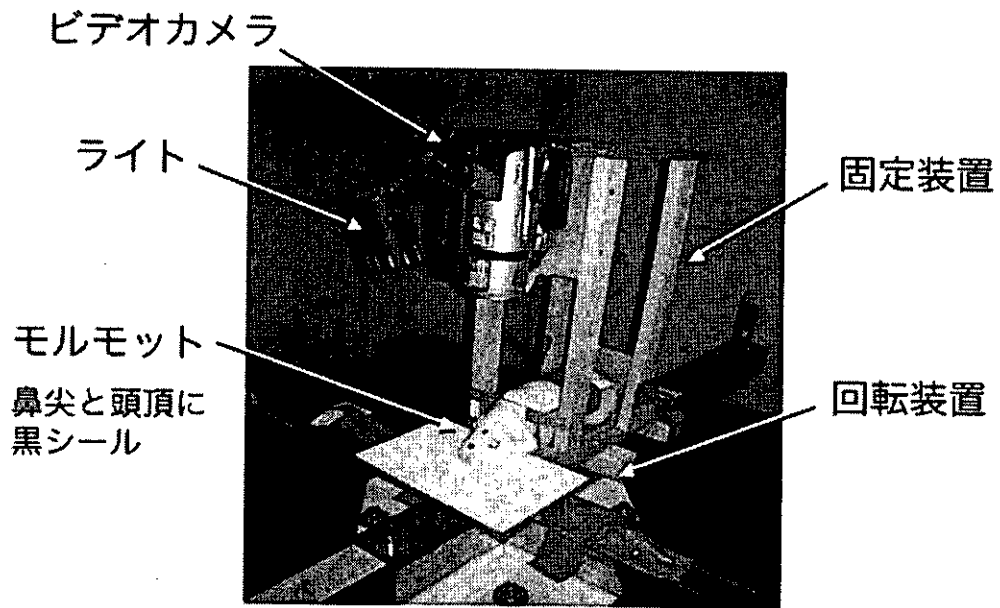


図1 実験装置

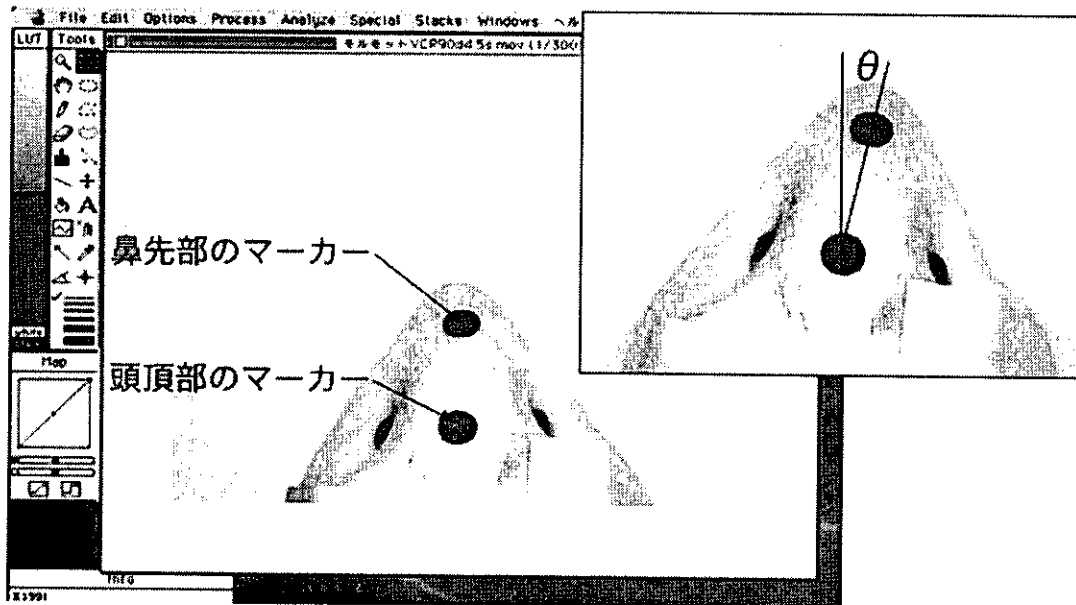


図2 解析方法

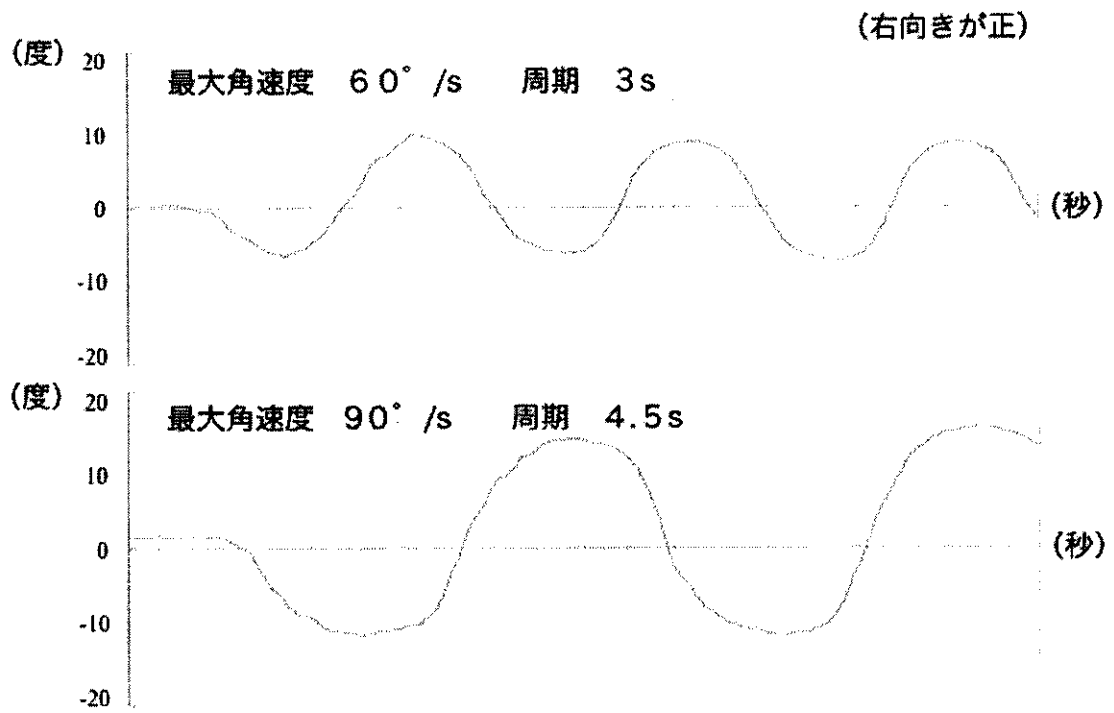


図3 解析結果

ドラッグデリバリーシステムを用いた両側前庭入力遮断モデル

原 浩貴, 竹野研二, 下郡博明, 竹本 剛, 田中邦剛, 山下裕司
(山口大学医学部耳鼻咽喉科)

【はじめに】

Na⁺ チャンネルブロッカーであるテトロドトキシン (TTX) は組織に永続的な形態変化を生ずることなしに, 一過性に神経伝達の遮断を起こす薬物である. この性質を利用し, 中枢神経系や末梢神経系の多くの研究に使用されてきた¹⁾. 前庭神経系に関する研究では, 経正円窓的な TTX の両側内耳への注入により一過性かつ非侵襲的な末梢前庭器の入力遮断が可能であったと報告されている²⁾³⁾. 我々は TTX の薬理作用を利用し, ドラッグデリバリーシステムを用いて, 末梢前庭器を破壊する事なしに両側の前庭入力を遮断する動物実験モデルを開発する事を試みているので文献的考察を加えて報告する.

【対象・方法】

ブライエル反射正常, 鼓膜正常な体重 600g 前後のハートレイ系モルモットの雄を用いた. 両側蝸牛基底回転鼓室階に小孔を作成し, 同部よりカニューレを挿入し, 0.5 μg の TTX を充填した浸透圧ポンプに接続した. ポンプ留置前, および留置から 12, 24, 48 時間後, 以後 7 日目まで 24 時間毎に, VOR, Vestibulocolic reflex (VCR)⁴⁾ を計測した. VOR⁵⁾, VCR の計測は, 当科で開発した回転刺激装置と CCD カメラを用いて行った. VCR の計測は振り子様回転刺激中の頭部偏倚を記録し, 振り子様回転刺激中の最大頭部偏倚角度を指標とし経時的变化を検討した. 7 日目に TTX 投与を中止し, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144, 168 時間後に VOR, VCR を計測した. TTX 投与中止 1 週間後に環流固定し断頭, 内耳を摘出し形態学的観察を行った. 内耳はプラスチック (JB4) 包埋し, semithin section を作成. トルイジンブルーとパラフェニレンジアミンで染色のち光学顕微鏡下に観察した.

【結果】

1) VOR の変化 (図1): TTX 投与中の VOR: TTX 投与開始後から減少し 24 時間後には完全に無反応となった. TTX 投与中は, 無反応が持続した. TTX 投与中止後の VOR: TTX 投与中止 48 時間頃から反応が再出現し, 遅くとも 120 時間後には術前の状態に回復した.

2) VCR の変化 (図2): TTX 投与中の VCR: 投与開始 24 時間後には無反応となり TTX 投与中は, 無反応が持続した. TTX 投与中止後の VCR: TTX 投与中止 24~48 時間後から反応が再出現し, 96 時間後以降には術前の状態に回復した. 光学顕微鏡下の内耳形態 (図3-1, 2): 卵形囊斑, 水平半規管ともに, 感覚上皮層に明らかな形態学的変化をみとめなかった.

【考察】

末梢前庭機能障害ののち中枢性に機能が代償されるいわゆる前庭代償は, 神経系の可塑性を考える上で, 極めて興味深い現象である. これまでに用いられた前庭代償の実験モデルは, 内耳破壊術による末梢前庭機能障害モデルがほとんどであったが, 実際臨床上で経験するめまい症例は末梢前庭機能の部分喪失がほとんどであり, また末梢機能が回復する例も多い. そこで, 本研究においてはテトロドトキシンを用い, いわゆる可逆性の末梢前庭機能障害モデルを作成する事を考えた. なおテトロドトキシンはナトリウムチャンネルに作用し, 組織に永続的な形態変化を生ずることなく, 一過性に神経伝達の遮断をおこす薬物である. 前庭神経系の研究には未だほとんど使用されていないが, これまでに以下の様な報告がある. Weisleder ら¹⁾ は, TTX の両側卵円窓からの投与 (2.5 μg, 一回投与) では, VOR は投与 30 分後には消失し, 24 時間後に投与前のレベルに回復することおよび一回投与では形態学的変化は見られなかったことを報告している. また Saxon らは, TTX の

片側経鼓膜投与(30 μ M, 一回投与)により, VOR は 30 分後から減少し, 48-72 時間で回復すると報告している。

今回の報告では, モデル動物を作成する準備として, テトロドトキシンによる末梢前庭機能障害が可逆性である事を確認する為, テトロドトキシンを用いた一過性前庭障害モデル動物を作成し, 前庭眼反射(VOR)および前庭頸反射(VCR)の測定と内耳の形態学的変化の有無についての検討を行った。この結果, 1) VOR は TTX 投与開始後から減少し 24 時間後は完全に無反応となる。また TTX 投与中止後には 48 時間後頃から反応が再出現し, 遅くとも 120 時間後には術前の状態に回復する。2) 一方 VCR は投与開始 24 時間後には無反応となり投与中止後には VOR よりやや早く 24-48 時間後から反応が再出現し, 96 時間後以降には術前の状態に回復する。3) 光学顕微鏡下の観察では卵形囊斑, 水平半規管ともに, 感覚上皮層に明らかな形態学的変化をみとめない。以上の 3 点が確認された。以上の結果より, ドラッグデリバリーシステムを用いた TTX の両側内耳への持続投与により末梢前庭器官に永続的な形態学的変化を起こすことなく一過性の前庭入力遮断を行うことができる可能性が示唆される。

今回, 我々が作成したモデルは, 末梢前庭器を破壊することなく, 両側の前庭入力の遮断された動物モデルである。このモデルを用いることにより, 前庭代償の主体と考えられている中枢での神経伝達物質や各種レセプターの発現, 分布の変化の検討も可能である。本モデルでは末梢受容器が保存されている事から, モデルとしては, 従来の破壊モデルよりもより臨床に即したものとする。従ってそこで得られる結果は, 臨床上的変化をよく反映する可能性が有る。また, このモデルでの, テトロドトキシン投与終了後の前庭再入力状態は, 宇宙飛行士が無重力環境から地上に帰還した場合に類似するため, 宇宙医学上のモデルにもなりうると思われる。

【結語】

- 1) TTX による前庭入力遮断モデル動物の作成を試みた。
- 2) 浸透圧ポンプを用いた TTX の内耳への持続投与により, 前庭入力の遮断が可能であった。
- 3) TTX 投与中止後, VOR は約 120 時間で回復した。また VCR も 96 時間程度で回復した。
- 4) TTX 投与中止 7 日後に断頭し, 内耳形態を光学顕微鏡下に観察したところ, 卵形囊斑, 水平半規管ともに, 感覚上皮層に明らかな形態学的変化をみとめなかった。
- 5) 以上の結果より, TTX の両側内耳への持続投与により, 末梢前庭器官に永続的な形態学的変化を起こすことなく一過性の前庭入力遮断を行うことができる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) Narahashi T, Haas HG, Therrien EF. Saxitoxin and tetrodotoxin: comparison of nerve blocking mechanism. *Science* 1967;157:1441-2.
- 2) Weisleder P, Rubel EW. Reversible blockade of vestibular evoked activity in the chick. *Hear Res* 1990; 47:257-61.
- 3) Saxon DW, Anderson JH, Beitz AJ. Transtympanic tetrodotoxin alters the VOR and Fos labeling in the vestibular complex. *Neuroreport* 2001; 12:3051-5.
- 4) Goode CT, Carey JP, Fuchs AF, Rubel EW. Recovery of the vestibulocolic reflex after aminoglycoside ototoxicity in domestic chickens. *J Neurophysiol* 1999;81:1025-35.
- 5) 堀池 修, 池田卓生, 下郡博明他. モルモット眼球運動画像解析法の開発. *Equilibrium Res* 2002;61: 28-33.

図1 VORの経時的変化

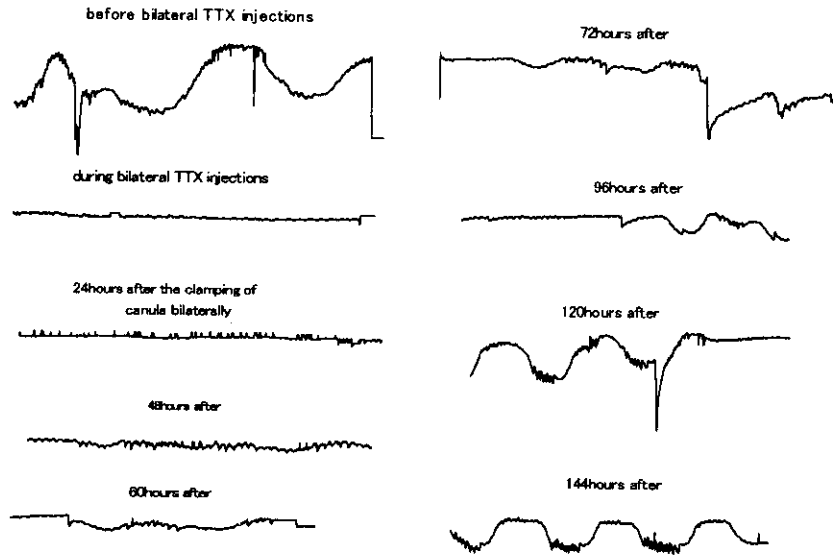


図2 VCRの経時的変化

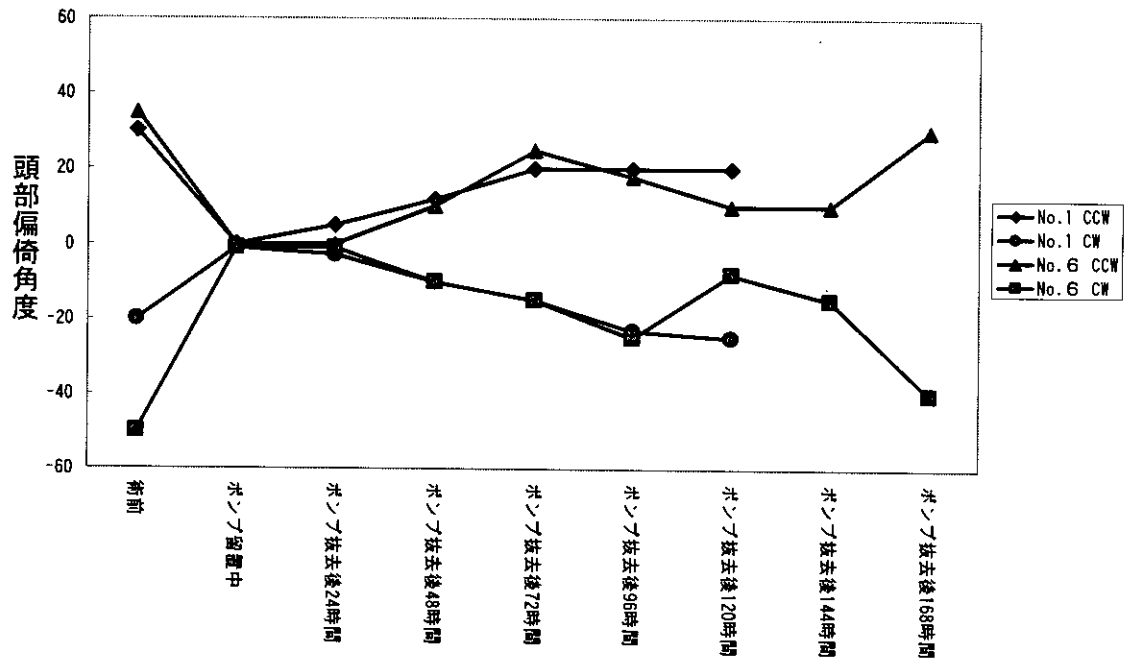


図3-1 外側半規管膨大部の組織学的所見

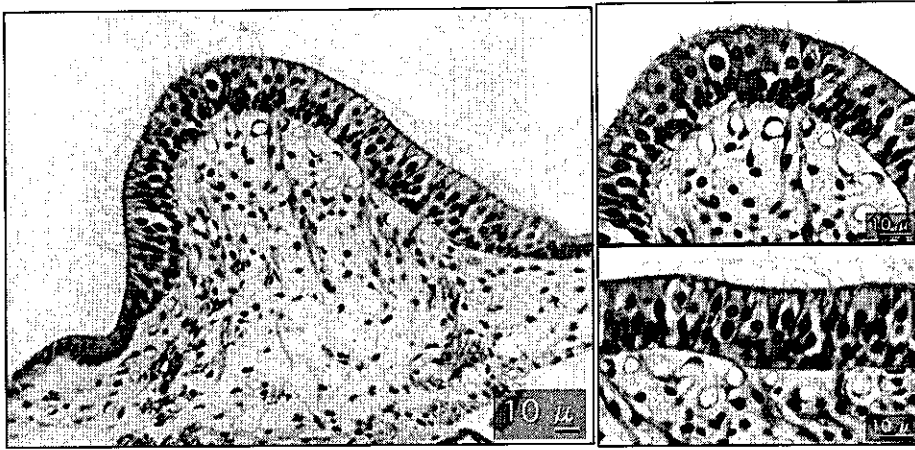
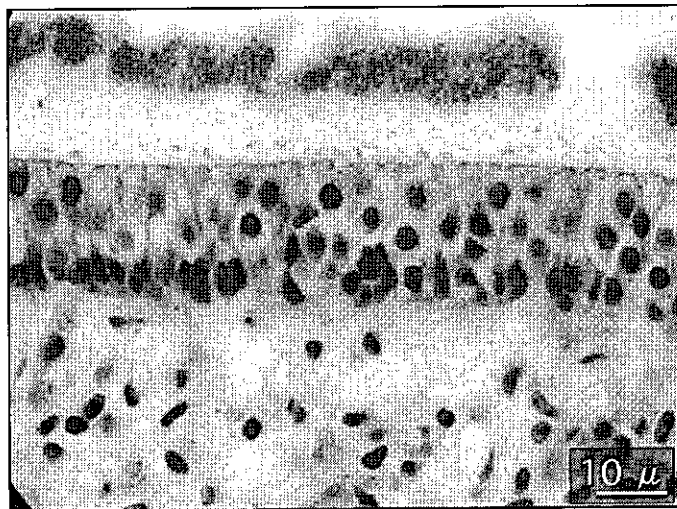


図3-2 卵形囊の組織学的所見



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

前庭機能異常症例の疫学および病態評価に関する研究

分担研究者 渡辺 行雄 富山医科薬科大学教授

研究要旨 1)受診圏の限定された地域におけるメニエール病の有病率,罹患率を調査した.今回調査の有病率は40/10万人,罹患率は3.2/10万人であった.有病率は従来調査(1994, 97, 99)に比較して増加傾向,罹患率は著変がなかった.同地区の調査結果はこれまで本邦における調査結果報告より高い有病率を示しており,今回調査はその信頼性を確認するものであった.2)メニエール病患者の外来受診状況を調査した.平均診療継続期間は 23.7 ± 39.9 ヶ月,で他の末梢性めまい疾患よりも圧倒的に長期に亘る受診が必要であったことが確認された.メニエール病患者全体の14.5%が終診後再受診を必要としており,このうち62.1%がめまい発作が原因で再受診していた.メニエール病の難病性を示す結果であった.3)内リンパ水腫が主病因と報告されている低音障害型感音難聴(ALHL)について,メニエール病への移行および蝸電図所見から,その病因論の妥当性を検定した.ALHLと低音障害型突発性難聴でメニエール病確実例に移行する割合は大きな差がなかった.また,蝸電図・SP/APは対照としてメニエール病確実例と診断された症例群と比較して,ALHL単発・反復型,低音障害型突発性難聴ともに有意に低値を示した.ALHLのうち内リンパ水腫と考えられる症例は少数であり,多数の症例では突発性難聴と同様に種々の病態の関与が考えられた.4)三次元画像解析による体平衡の定量的評価法を開発し,前庭機能障害患者の平衡障害の特徴を分析した.代償期の一側前庭機能障害症例におけるMann姿勢評価では,健常被験者に比較して有意に高値の身体各部の大動揺が発現していた.頭部と肩の動揺量は,健常被験者では頭部が肩より高値であるのに対し,一側前庭障害症例では逆の関係であることが確認されるなど従来の方法では不明だった情報の入手が可能となった.

A 研究目的

1. 受診圏の限定された地区におけるメニエール病の有病率,罹患率を調査(第4次調査),年次傾向推移とこれまでの調査の信頼性を検定する.

2. メニエール病の難病性を検討するために,外来受診期間を調査し他のめまい疾患と比較する.

3. 内リンパ水腫が主病因と報告されている低音障害型感音難聴(ALHL)について,メニエール病への移行および蝸電図所見から,その病因論の妥当性を検定する.

4. 三次元画像解析による体平衡の定量的評価法を開発し,前庭機能障害患者の平衡障害の特徴を研究する.

B 研究方法

1. 平成15年に,比較的受診圏が限定されている新潟県西頸城地区において耳鼻咽喉科を開設する全医療機関を受診したメ病確実例の症例数と新規発症患者数を調査した.

2. 当科を受診したメニエール病患者69名(1990~2003)を対象に初診から終診(3ヶ月以上未診に

なるまで)までの診療継続期間,診療回数などについて調査した.また,参考データとして地域一般病院のメニエール病症例と内耳性めまい23名,前庭神経炎22名について集計,比較した.

3. 1984年から2002年までに当科を受診した急性感音難聴の症例から,低音障害型感音難聴(ALHL)82例(単発型50,反復型(蝸牛型メニエール病)32),対照として低音障害型突発性難聴(LTSD),高音障害型突発性難聴のメニエール病移行率と内リンパ水腫推定検査としての蝸電図の陽性率を検討した.

4. 三次元画像解析による体平衡の定量的評価法として,周波数分析(フーリエ変換法)を応用し,頭部,肩,腰の各部の動揺・偏倚角度をハイパスフィルタ処理を行った後に,積分処理を行い身体動揺・偏倚量を定量的に評価した.

C 研究結果

1. 受診圏の比較的限定された,新潟県西頸城地区での今回調査によるメニエール病確実例は21名(男6,女15:女性比率71.4%)であり,有病率は

人口10万人対40.1人と推定された。また、1998～2003年の新規発生患者数は10名で罹患率は3.2人/(人口10万人/年)であった。

2. メニエール病症例の平均診療継続期間は23.7±39.9ヶ月、内耳性めまいはでは平均2.74±3.47ヶ月、前庭神経炎は平均3.27±3.27ヶ月とメニエール病で圧倒的に長期に亘る受診が必要であった。メニエール病患者全体の14.5%が終診後再受診を必要としており、その期間は平均約19.6ヶ月、このうち62.1%がめまい発作が原因で再受診していた。

3. ALHLおよびLTSDでメニエール病確実例に移行する割合は大きな差がなかった。また、蝸電図・SP/APはメニエール病確実例375例と比較して、ALHL単発・反復、LTSDともに有意に低値を示した。

4. 代償期の一側前庭機能障害症例(CP%>20)におけるMann姿勢時の体平衡三次元評価では、健常被験者に比較して有意に高値の身体各部の大動揺が確認された。頭部と肩の動揺量は、健常被験者では頭部が肩より高値であるのに対し、一側前庭障害症例では逆の関係であることがいずれも統計的に有意に確認され、従来の方法では不明であった情報の解析が可能となった。

D. E. 考察と結論

1. 受診圏の限定された地区のメニエール病有病率、罹患率

同地区におけるメニエール病有病率は、第一次調査(1994)から三次調査まで、常に従来報告されたきた全国調査の値より高値であったが、今回の調査ではさらにこの傾向が著明で、これまでの調査結果の信頼性が確認された。年次的推移では、有病率が増加し女性の割合が増加していた。この要因については、介護従事者の増加などが考えられるが、今後他の地域との比較も含めて追跡調査が必要と考えられた。

2. メニエール病の外来受診状況調査

メニエール病の難病性についてはたびたび指摘されるところであるが、その外来受診状況についての詳細な報告はなされていない。今回の調査で、他の内耳性めまい、前庭神経炎に比較して有意に長期間の外来診療が必要であることが明らかとなった。この要因として、治療のみならず患者の不安に対する経過観察等の種々の要因が考えられる。また、それだけ長期受診後でも、平均1年以上の長

期間後に再受診する症例が少ないのは本疾患の難病性を如実に表す結果と考えられた。

3. 低音障害型感音難聴(ALHL)のメニエール病移行と蝸電図所見

最近、ALHLは内リンパ水腫が主病因であるとの報告がなされ、報告者によっては初期治療に浸透圧系利尿剤を使用すべきであるとのコメントを聞くことがある。しかし、実際にメニエール病への移行率と蝸電図検査の結果を検討した結果では、ALHLのうち内リンパ水腫と考えられる症例は少数であり、多数の症例では突発性難聴と同様に種々の病態の関与考えられた。

4. 三次元画像解析による体平衡の定量的評価

本方法により、身体動揺・偏倚の立体的な定量評価が可能となり、従来の分析では評価できなかった前庭障害症例の体平衡障害の特徴を詳細に分析できることが確認された。

F 健康危険情報

特記事項なし

G 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasuda K, Fushiki H, Maruyama M, Watanabe Y. The effect of pitch tilt on postrotatory nystagmus in cats. *Brain Res* 2003;991,65-70.
- 2) Kimura H, Aso S, Watanabe Y. Prediction of progression from atypical to definite Meniere's disease using electrocochleography and glycerol tests. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2003;123, 388-395.
- 3) 浅井正嗣. 3次元動作解析による体平衡評価. *Equilibrium Res* 2003;62:245-250.
- 4) 將積日出夫, 渡辺行雄, 丸山元祥, 本島ひとみ, 十二町真樹子他. 中耳加圧療法による重症メニエール病の治療経験. *日耳鼻* 2003;106:880-883.

2. 学会報告

- 1) 渡辺行雄, 將積日出夫, 浅井正嗣, 安村佐都紀. 平衡機能検査の記録保存システム. 第104回日耳鼻総会, 東京, 2003.5.
- 2) 麻生 伸, 十二町真樹子, 藤坂実千郎, 高倉大 匡, 石川亜紀, 渡辺行雄. 当科におけ

- るABR無反応小児の追跡調査. 第104回日耳鼻総会, 東京,2003.5.
- 3) 將積日出夫, 坪田雅仁, 安部英樹, 渡辺行雄, 牛島良介. 積分筋電図を用いた新しいVEMP加算方法. 第104回日耳鼻総会, 東京,2003.5.
- 4) 浅井正嗣, 小林健二, 渡辺行雄. 一側前庭障害患者の動作解析. 第104回日耳鼻総会, 東京,2003.5.
- 5) 伏木宏彰, 安田恵子, 渡辺行雄. ネコ垂直性回転後眼振に対する頭位の影響. 第104回日耳鼻総会, 東京,2003.5.

急性感音難聴からメニエール病へ移行する症例の臨床的分析

渡辺行雄, 麻生 伸, 十二町真樹子, 木村 寛

(富山医科薬科大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

急性低音障害型感音難聴(ALHL)は比較的予後の良い単発型と症状が緩解増悪する反復型に分類される。Williams が報告しためまいのない内リンパ水腫に類似した例もあり、低音障害型感音難聴の多くは内リンパ水腫が原因と推測されている。しかし、日常臨床の場では早期に回復して症状が反復消長せずに再診しなくなるような例も多く、筆者らは ALHL をメニエール病と同じように取り扱い、画一的にそれに準じた治療を行うべきではないと考えている。ここでは、初診時に低音障害を来した症例を集めて、ALHL の病態は内リンパ水腫か否かについて retrospective に分析した。

【対象と方法】

対象は、1984 年から 2002 年までに当科を受診した急性感音難聴の症例から、予後を追跡し得た例とした。ALHL は 82 名(男 29 名, 女 53 名)で、単発型が 50 名, 反復型(蝸牛型メニエール病)が 32 名であった。同時期に受診して経過を観察し得た突発性難聴のうち、低音障害型 58 名, 高音障害型 52 名をコントロールとして用いた。聴力型の分類基準は、表1の通りで、125~500Hz の低音3周波数と 2,4,8kHz の高音3周波数のそれぞれの平均聴力レベルを用いて分類した。すなわち、ALHL と低音障害型突発性難聴の違いは、突発性難聴がめまいを伴う例があること、高音部が必ずしも正常でなくとも良いことなどである。突発性難聴の診断は 73 年の、聴力回復の判定基準には、84 年の厚生省基準を用いた。

表1 聴力型の分類方法

■低音障害型

①低音3周波数の平均聴力－高音3周波数の平均聴力 > 10dB

②高音3周波数の平均聴力 < 20dB

③低音3周波数の平均聴力 \geq 30dB

④初発時にめまい発作を伴わない

A. 上記の①②③④を満たすもの = ALHL

B. 上記の①を満たし、高音3周波数平均 \geq 20dB = 低音障害型の突発性難聴

■高音障害型

高音3周波数の平均値－低音3周波数の平均値 > 10dB

【結果】

1) 疾患別の予後

治癒したのは、ALHL 単発例(50 名)で 75%, 反復型(32 名)で 50%と、ALHL 全体で 82 名中 51 名(62%)が治癒していた。一方、低音障害型突発性難聴(58 名)で 33%, 高音障害型突発性難聴は 21%で、ALHL の予後は良好であった。

2) メニエール病への移行

初診時に ALHL と診断された 82 名のうち、32 名(39%)は聴力が反復悪化し蝸牛型メニエール病の診断基準を満たしていた。このうち 5 名(6%)がめまい発作を反復してメニエール病確実例と診断された。一方、低音障害型の突発性難聴 58 名のうち、聴力が反復悪化して蝸牛型メニエール病の基準を満たすのが 25 名(43%)で、このうち 6 名(10%)がメニエール病確実例に移行した。同様に高音障害型の突発性難聴 52 名からは、12 名

(23%)が蝸牛型メニエール病へ、そのうち2名(4%)がメニエール病確実例に移行した。ALHLと低音障害型突発性難聴との間には蝸牛型メニエール病や確実例への移行に大きな差はなかった。

3) 蝸電図所見(表2)

初診時に蝸電図を実施し得た例について、その結果を比較した。コントロールとして同時期にメニエール病確実例と診断されて蝸電図を実施した375名のデータを使用した。メニエール病確実例はALHL単発、反復、低音障害型の突発性難聴、高音障害型の突発性難聴の4グループ全ての-SP/APよりも有意に高値を示した。ALHL単発型の-SP/APはメニエール病確実例、ALHL反復型と比較して有意に低く、突発性難聴のそれとは有意差がなかった。

表2. 初診時蝸電図成績の比較(**:p<0.01, *:0.01<p<0.05, NS:有意差なし, p>0.05)

診断名(症例数)	-SP/AP		メ病確実	ALHL単発
	Av	SD	と検定(p値)	と検定(p値)
メ病確実例 (375)	0.44±0.15		—	<0.0001**
ALHL単発型 (37)	0.30±0.09		<0.0001**	—
ALHL反復型 (31)	0.36±0.11		0.0130*	0.0298*
低障突難 (52)	0.35±0.11		0.0001**	0.0709 NS
高障突難 (31)	0.32±0.14		0.0002**	0.5127 NS

【考察】

急性感音難聴で医療機関を受診した患者にとって、予後が最も気になる場所である。ALHLと言われる疾患群は、その特徴的な聴力像、女性に多いという疫学的特徴、予後が良好、一部に反復消長する例があることなどから、突発性難聴とは区別された独立した疾患単位の可能性があると言われている。しかし、ALHLとは、聴力レベルから人為的に診断基準を決めて突発性難聴を分類しただけであり、基準に合致しない低音障害型は、これまで通り突発性難聴と診断されることになる。この方法をとる限り、両者の境界域には臨床的には明確に分類できない症例が必ず存在する。そこで、本研究ではこの両群を比較した。その結果、ALHLの予後は低音障害型突発性難聴よりも良好であった。これは病態の違いというよりも、診断基準上ALHLの方が低音障害型突発性難聴よりも聴力障害が軽度であるためと推測された。両群の間に、蝸牛型メニエール病、メニエール病確実例への移行率は差がなかった。すなわち、両群ともに40%前後はメニエール病のような内リンパ水腫の病態を持っている可能性があるが、残りは異なる病態も考えられる。とくに、ALHLの単発型は、初診時の蝸電図検査でも反復型やメニエール病確実例よりも有意に-SP/APが低値を示し、内リンパ水腫以外の病態の可能性が高い。この点、予後良好例は一過性の内リンパ水腫であり、反復例、予後不良例はこれが永続したものであり、単発型の中のあまりに早期に治癒してしまう場合には、一過性の内リンパ水腫を検査ではとらえられないという仮説も成り立つが、実証されていない。

近年、ALHLの治療の第一選択としてイソソルビドなどの浸透圧利尿剤を使用するという意見¹⁾もあるが、上述の結果からは全ての症例に対して第一選択で使用するという方針には疑問がある。グリセロールのような浸透圧利尿剤には微小循環改善作用があること²⁾から、必ずしも水腫軽減作用による効果だけにとらわれてはならないこと、メニエール病に対してもめまいには有効であったが聴覚障害に対しては有効性が認められなかったこと³⁾、などの過去の報告も参考にして、今後さらに慎重に検討すべき問題と考える。

【まとめ】

急性感音難聴の中で、ALHLとその基準に合致しない低音障害型突発性難聴の2群の臨床的特徴を比較した。2群のうち、ALHLの方が予後は良好であったが、蝸牛型メニエール病、メニエール病確実例への移行頻度は両者に差がなかった。ALHLの単発型は、メニエール病確実例、ALHL反復型よりも蝸電図検査で-SP/APが低値を示すことから、ALHLの成因をすべて内リンパ水腫として取り扱うことには慎重になるべきと

考察した。

【参考文献】

- 1) 渡邊暢浩, ほか. 当科における低音障害型感音難聴の統計学的考察. *Audiol Jpn* 2003;46:284-285.
- 2) Prazma J. Effect of glycerol on cochlear microcirculation. *Acta Otolaryngol* 1981;92: 459-461.
- 3) Shojaku H, et al. Evaluation of treatment of Meniere's disease by isosorbide. *Meniere's Disease: Perspectives in the '90s, Proceedings of the Third International Symposium on Meniere's Disease*, Kugler, Amsterdam/ New York, 1994,pp.477-480.

メニエール病患者の外来受診状況調査

渡辺行雄, 坪田雅仁, 藤坂美千郎*, 將積日出夫
(富山医科薬科大学耳鼻咽喉科, *厚生連糸魚川総合病院耳鼻咽喉科)

【はじめに】

メニエール病は反復する回転性めまい発作に難聴・耳鳴などの蝸牛症状を随伴・消長する疾患であり, 難治性で発症からの受診期間が長期にわたる症例が少ない。しかし, 実際に患者がどの程度の期間診療を継続しているかなどについての実態は必ずしも明らかではない。今回, 我々はメニエール病患者の受診状況を調査し, メニエール病以外の内耳性めまい症例, 前庭神経炎と比較した。

【方法】

富山医科薬科大学耳鼻咽喉科を1990年から2003年の間に受診したメニエール病患者69例及び糸魚川総合病院を2000年から2003年までの間に受診した20例を対象に以下の項目について診療録より調査を行った。1) 診療継続期間: 初診から終診までの期間, 終診とは治癒判定または患者の自己判断で最終診察より3ヶ月以上未診となった状態, 2) 診療単位数: 初診から終診までを1単位とし, 最初の終診後に受診がなければ1単位, めまい再発等で終診後に再度受診した場合は2単位以上となる, 3) 診療単位が2以上の症例での終診から再受診までの期間, 4) 最終めまい発作から終診までの期間。また, 対照として糸魚川総合病院を同時期に受診した内耳性めまい患者23例, 前庭神経炎患者22例の結果と比較した。

【結果】

本学受診メニエール病患者の平均診療継続期間は 23.7 ± 39.9 (単位月以下同じ: 最短10日～最長276月), 糸魚川総合病院におけるメニエール病の平均診療継続期間は 18.1 ± 18.5 (最短30日～最長60月)であった。診療単位は富山医薬大では1単位の症例が57例, 2単位以上の症例が12例(2回7例, 3回4例, 4回1例)であり, 糸魚川総合病院では1単位の症例が19例, 11単位の症例が1例であった。最終めまい発作から終診までの平均期間は富山医薬大では 7.68 ± 9.68 (最短1日～最長53ヶ月), 糸魚川総合病院では 6.27 ± 7.13 (最短30日～最長29月)であった。また, 両病院の症例全体の13例(14.5%)が終診後再受診を必要としており(診療単位2以上), 再診までの平均は 19.6 (最短4～最長83.1月)であった。このうちめまい発作が原因で再受診をしたものが62.1%であった(表1, 2)。

対照とした内耳性めまいでは診療継続期間の平均は 2.74 ± 3.47 , 前庭神経炎で 3.27 ± 3.27 ヶ月であった。また, 最終めまい発作から終診までの期間の平均は内耳性めまいで平均 1.09 ± 0.29 , 前庭神経炎で 1.59 ± 2.15 で, 両疾患の診療継続, 最終発作一終診まで期間はとも両疾患有意に短期間であった。

【考察と結論】

メニエール病の約7割は発症後2～3年の経過で発作が軽快するが, 3割では発作が継続し, この中で数年以上に亘って発作が継続する症例もあることが知られている¹⁾。しかし, 患者がどの程度の期間外来診療を必要としているかについての実際は明確ではなかった。今回, メニエール病の平均受診継続期間, 終診後の再受診, 他の末梢性めまい疾患との比較などの基礎的データを提示した。これらは, 今後メニエール病の診療を行う上での一つの指標となり得る。

しかしながら, これらはメニエール病の難病性を示す結果ではあるが, メニエール病の受診状況は症例により大きな差異があり, 単に経過観察的な受診から必要のある症例まで多様である。したがって, 本来の課題であるメニエール病の難病性を論ずるためには, この間の治療内容, 経過中の発作状況, 入院を要した回数などのより詳細な検討が必要と考えられた。

【参考文献】

- 1) 渡辺行雄. メニエール病の臨床疫学. 武田憲昭編耳鼻咽喉科診療プラクチス6「EBMに基づくめまいの診断と治療」, 分光堂, 東京 2001, pp.104-111.

表1 メニエール病の外来受診状況(1)

		富山医薬大(69例)	糸魚川総合病院(20例)
平均診療継続期間		23.7±39.9ヶ月	18.1±18.5ヶ月
診療継続単位	1単位	57	19
	2単位以上	12	1
最終めまい発作から終診まで		7.68ヶ月±9.68ヶ月	6.27±7.13ヶ月

表2 メニエール病の外来受診状況(2)

		富山医薬大+糸魚川(89例)
再受診を要した症例		13例、29回
再受診までの平均期間		19.6ヶ月
再受診の理由	めまい発作	18回(62.1%)
	その他	11回

三次元画像解析による体平衡の定量的評価(第一報)

渡辺行雄, 浅井正嗣, 小林健二
(富山医科薬科大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

私達はこれまで静止・運動時の身体各部の動揺を光学的方法で三次元記録, 分析する方法を導入し, 一側前庭障害症例では頭部と肩が硬直した状態で姿勢が制御されていることなどを報告してきた. 今回は身体各部の動揺量を, 重心動揺計検査の面積のように, 定量的に評価する方法を開発したのでその概要と前庭障害症例における所見について報告する.

【方法】

図1は, 2台のカメラで記録したマン姿勢時の頭部運動を左右動揺平面に投影した時の偏位の経時的推移を示したものである. 画像データは周波数33Hzで25秒間サンプリングした. この図から動揺量を定量的に計測する場合は, 図下段のように基線から左右方向の波形を積分処理することとなる. しかし, 図2のように, 低周波成分の振幅が大きく, 基線動揺が激しい場合は単純に積分処理を行うことは不適切と考えられた. この問題を解決するために, 図2上段の波形をフーリエ変換し, 0.24Hz以上の周波数成分でフーリエ逆変換を行い(ハイパスフィルタ), 波形を再合成した後に積分処理を行うようにした. 図3は図2の波形にこの処理を行った後の波形を示したもので, 基線動揺がキャンセルされて適切な積分処理が行われたことを示した.

【結果】

10名の健常被験者と9名の一側前庭機能障害症例における, Mann姿勢時の頭部と肩動揺の計測値を表1に示した. 一側前庭障害症例は代償期症例でCP%が20%以上の症例である. 表1に示したように, 一側前庭障害の頭部, 肩の動揺は健常者より明らかな高値を示した. また, 頭部と肩の動揺を比較すると, 健常被験者では有意に頭部動揺の方が肩動揺より大きく, 一側前庭障害例では逆に肩動揺が頭部動揺よりも大きい結果であった.

【考察】

周波数分析法を応用した三次元画像解析による体平衡の定量的評価法を開発した. 本方法により, Mann姿勢時の健常被験者と一側前庭障害症例で頭部と肩の動揺量が逆になる分析結果が得られた. 健常被験者の場合は, 頭部が体動揺の頂点であり, 動揺の中でもっとも動揺が大きくなると考えられた. また, 一側前庭機能異常では, 肩動揺に対して頭部動揺が過度に大きくなった場合, 頸筋などによる防御機能が作用して頭部動揺を抑制しているのではないかと推察された. 今回は, 各動揺の積分値を指標としたが, 今後, 波形振幅, 動揺の方向性, 中心偏位などの分析も必要と考えられた.

【結語】

三次元画像解析による体平衡の定量的評価法を開発した. 従来の重心動揺による計測では不明な情報の解析が可能であった.

【参考文献】

- 1) 渡辺行雄, 水越鉄理. 平衡機能検査におけるフーリエ変換法の応用. *Equilibrium Res* 1989;48: 111-121.

表1

健常被験者 (n=10)

頭部動揺(deg) 肩動揺(deg)

0.283 ± 0.681 0.232 ± 0.712 ($p=0.0085$)

一側前庭障害(N=9)

頭部動揺(deg) 肩動揺(deg)

0.901 ± 0.602 1.174 ± 0.721 ($p=0.008$)

(25秒間, 800点の動揺中心に対する動揺角度の積分値)

図1 三次元画像解析による頭部動揺

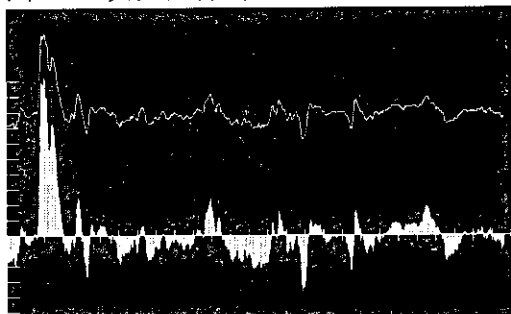


図2 低周波数動揺による基線動揺

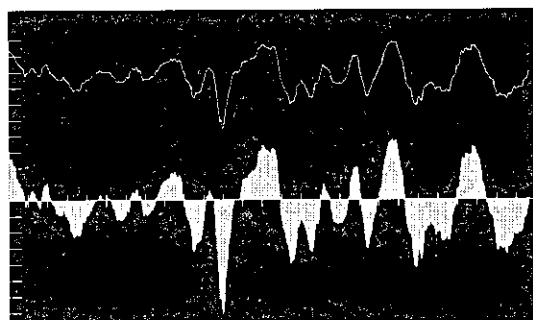
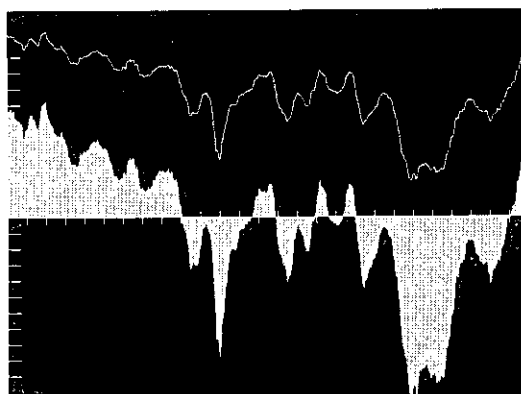


図3 ハイパスフィルタ処理後の波形

図2の波形をフーリエ変換, 0.24Hz以上の周波数成分でフーリエ逆変換(ハイパスフィルタ)した波形. 低周波成分がキャンセルされ基線動揺と無関係に積分処理が可能であることを示した.

図1-3

上段:頭部動揺, 下段:動揺中心からの定積分

縦軸1目盛り:1deg, 横軸1目盛り:1sec

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (平成 15 年度)

番号	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
1	高橋正紘 大貫純一 飯田政弘	内リンパ水腫患者の行動特性	耳鼻臨床	97	85-92	2004
2	高橋正紘	シンポジウム 1「メニエール病 研究に関する最近の話題—治 療を中心に—」治療を見据えた 診断基準と重症度分類	Equilibrium Res	62	125-131	2003
3	高橋正紘	トレーニングと空間識	Equilibrium Res	62	520-524	2003
4	高橋正紘	めまいの病態—耳鼻科の立場 から	神経内科	59	453-459	2003
5	高橋正紘	内リンパ水腫の聴力変動に見 られる規則性	Otol Jpn	13	135-140	2003
6	Takahashi M, Sekine M, Ikeda T, Watanuki K, Hakuta S, Takeoka H	The effect of microgravity upon spatial orientation and posture regulation during Coriolis stimulation	Acta Otolaryngol (Stockh) in press			2004
7	Ikezono T, Shindo S, Li L, Omori A, Ichinose S, Watanabe A, Kobayashi T, Pawankar R, Yagi T	Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of DFNA9	Biochem Biophys Res Commun	314	440-446	2004
8	池園哲郎	メニエール病と遺伝子治療	Equilibrium Res	62	112-116	2003
9	石川和夫	温度刺激検査, 耳鼻咽喉科・頭 頸部外科の機能検査—何がど こまでわかるか—	耳鼻咽喉科・頭頸部 外科	75	137-144	2003
10	石川和夫	耳鳴り, 難聴, 反復するめまい —メニエール病と決めつけて はいけない—	治療	85	743-745	2003
11	Wang Y, 殷敏, 柴田豊, 板坂芳明, Wong W. H., 石川和夫	足圧分布曲線と足圧移動軌跡 距離からみた前庭系疾患の歩 行異常について	Equilibrium Res	62	205-211	2003
12	板坂芳明, Wang Y,	聴神経腫瘍に対する前庭誘発 筋電位検査	Akita J Med	30	161-167	2003

	柴田 豊, Wong W. H., 石川和夫					
13	石川和夫	めまい 特集:プライマリーケア医のための 耳・鼻・口腔・咽頭・喉頭・頸部の症状の診かた	治療	86	229-233	2004
14	Ishikawa K, Wang Y, Wong W. H., Shibata Y Itasaka Y	Gait Instability in Patients with Acoustic Neuroma	Acta Otolaryngol (Stockh) in press			2004
15	Wong W. H, Eatock R A, Ishikawa K	The negatively activating potassium conductance of cochlear hair cells. conductance of cochlear hair cells	Akita Medical J in press			2004
16	Nakagawa T Ito J	Application of cell therapy to inner ear disease	Acta Otolaryngol, Suppl	551	6-9	2004
17	Nakagawa A, Uno A, Horii A, Kitahara T, Kawamoto M, Uno Y, Fukushima M, Nishiike S, Takeda N, Kubo T	Fos induction in the amygdala by vestibular information during hypergravity stimulation	Brain Res	986	114-123	2003
18	Horii A, Kitahara T, Smith PF, Darlington CL, Masumura C, Kubo T	Effects of unilateral labyrinthectomy on GAD, GAT1 and GABA receptor gene expression in the rat vestibular nucleus	Neuroreport	14	2359-2363	2003
19	Russell NA, Hori A, Smith PF, Darlington CL, Bilkey DK	Bilateral peripheral vestibular lesions produce long-term changes in spatial learning in the rat	J Vestib Res	13	9-16	2003
20	Horii A ,Imai T, Mishiro Y, Yamaji Y, Mitani Y, Kawashima K, Kubota T	Horizontal canal type BPPV; Bilaterally affected case treated with canal Plugging and lempert's maneuver	ORL	65	366-369	2003